

# Caso Clínico

## Clinical Case

Teresa Guimarães<sup>1\*</sup>  
Ana Castro<sup>2\*</sup>  
Nuno Cortesão<sup>3</sup>  
Jorge Ferreira<sup>4</sup>  
Fernanda João<sup>5</sup>

### Erlotinib no controlo tumoral prolongado do carcinoma do pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC)

### *Long-lasting control with erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*

#### Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de um doente de raça caucasiana, sexo masculino, de 59 anos, não fumador, com um carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), avançado, com 3 anos de *follow-up*, que se encontra actualmente a realizar tratamento com erlotinib, desde há 18 meses, após falência de mais de uma linha de quimioterapia, sem evidência de progressão oncológica. O doente evidencia excelente qualidade de vida, sintomatologia controlada, recuperação da capacidade de tolerância ao esforço e mantém a sua actividade profissional. O tratamento com erlotinib tem sido globalmente bem tolerado, embora exibindo toxicidade cutânea grau 1.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S9-S15**

**Palavras-chave:** Carcinoma do pulmão de não pequenas células avançado ou metastático, CPNPC, erlotinib, inibidores da tirosina quinase (HER1/EGFR), quimioterapia.

#### Abstract

The authors present a clinical case of a caucasian male patient, 59 years-old, non-smoker, with an advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC), with 3 years of follow-up, received erlotinib for 18 months, after failure of more than one chemotherapy schedule, without evidence of oncologic progression. The patient evidences excellent quality of life, controlled symptomatology, recovery of the capacity of tolerance to the effort and it maintains his professional activities. The treatment with erlotinib has been well tolerated, although exhibiting grade 1 cutaneous toxicity.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S9-S15**

**Key-words:** Locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer, NSCLC, erlotinib, tyrosine kinase epidermal growth factor receptor inhibitor (HER1/EGFR), chemotherapy.

<sup>1</sup> Assistente Hospitalar de Oncologia Médica, Unidade de Oncologia, Hospital Pedro Hispano, EPE, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup> Interna Complementar de Oncologia Médica, IPO-FG, EPE, Porto, Portugal

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia, Unidade de Pneumologia

<sup>4</sup> Assistente Graduado de Pneumologia, Unidade de Pneumologia

<sup>5</sup> Chefe Serviço e Directora da Unidade de Pneumologia

Hospital Pedro Hispano, EPE, Matosinhos, Portugal

\*Os dois primeiros autores contribuíram de igual forma para este artigo.

#### Correspondência:

Teresa Guimarães  
Unidade de Oncologia Médica  
Responsável: Dra. Fátima Braga  
Departamento de Medicina  
Hospital Pedro Hispano, EPE  
Rua Dr. Eduardo Torres  
4464-513 Sra. da Hora, Matosinhos  
Portugal  
teresa.guimaraes@hph.min-saude.pt

## Introdução

A sobreexpressão do receptor do factor de crescimento epidérmico da tirosina quinase (HER1/EGFR) é comum nas neoplasias do pulmão de não pequenas células<sup>1-3</sup> e relaciona-se directamente com a resistência à quimioterapia e a um mau prognóstico<sup>4-5</sup>. O EGFR é um receptor transmembranar que se encontra nas células de origem epitelial. A autofosforilação do seu domínio intracelular inicia uma cascata de eventos que levam à proliferação celular. A sobreexpressão está implicada na proliferação celular, metastização e angiogénese<sup>6</sup>.

O erlotinib é um inibidor selectivo e potente do HER1/EGFR da tirosina quinase que prolonga a sobrevivência quando comparado com o placebo, como demonstrado no estudo do Grupo de Ensaio Clínicos do Instituto Nacional do Canadá, BR.21<sup>7</sup>. Este estudo fase III evidencia o prolongamento da sobrevivência dos doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células tratados com erlotinib após falência da quimioterapia de segunda e terceira linhas, quando comparados com o placebo. A sobrevivência global foi de 6,7 meses para o erlotinib *versus* 4,7 meses para o placebo ( $p=0,001$ ), com uma média de duração de resposta de 7,9 meses e um tempo até à progressão de 2,2 meses. A análise da qualidade de vida e o tempo até à progressão, com evidência de sintomatologia, mostrou benefícios para os doentes tratados com erlotinib<sup>8</sup>.

As mutações somáticas do EGFR foram identificadas em doentes com CPNPC avançado que apresentavam resposta clínica e imagiológica aos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico da tirosina quinase. Estas mutações são mais frequentes nos doentes asiáticos, não fumado-

res, pertencentes ao sexo feminino e que apresentam adenocarcinomas<sup>9-11</sup>.

O erlotinib é activo e bem tolerado na população de doentes com CPNPC avançado, previamente tratados com quimioterapia com regime contendo por base um platínio<sup>12</sup>. A administração oral do erlotinib é realizada de forma contínua, com a dose de 150 mg/dia, sendo observados como efeitos laterais mais frequentes o *rash* cutâneo e a diarreia<sup>13</sup>.

Este caso clínico evidencia um doente caucasiano, do sexo masculino, não fumador, com um carcinoma do pulmão de não pequenas células, avançado, que se apresenta com doença oncológica controlada após 18 meses de terapêutica com erlotinib, após a falência de mais de uma linha de quimioterapia, com excelente estado geral e óptima qualidade de vida, apresentando apenas *rash* cutâneo, grau 1, como toxicidade induzida pelo erlotinib.

## Caso clínico

Sexo masculino, 59 anos, caucasiano, previamente saudável, PS 0, casado, não fumador, residente em Vila do Conde, com antecedentes pessoais de asma brônquica e história familiar de neoplasia do pulmão (primo), recorre ao Serviço de Urgência do Hospital Pedro Hispano em Junho de 2005, por quadro clínico de dor abdominal localizada ao flanco direito, com 48h de evolução e agravamento progressivo associado a febre de 39° C. Sem vômitos ou alteração do trânsito intestinal nem história anterior de anorexia, emagrecimento ou perda hemática macroscópica. Ao exame objectivo apresentava um abdómen mole, doloroso à palpação dos quadrantes direitos associado a massa palpável, sem sinais de irritação peritoneal.

O erlotinib é activo e bem tolerado na população de doentes com CPNPC avançado, previamente tratados com quimioterapia com regime contendo por base um platínio.

Foi observado pela cirurgia geral deste hospital, tendo realizado exames complementares de diagnóstico, nomeadamente TAC abdómino pélvico que revelou a existência de uma “...densificação mesentérica na região ileocecal”. Foi submetido, em 09/06/05, a laparotomia exploradora, tendo realizado apendicectomia e drenagem de abscesso apendicular, com alta em 21/06/05.

Durante o estudo pré-operatório, realizou Rx de tórax, que identificou um derrame pleural bilateral, de pequeno volume, mais exuberante à direita, com componente cistural e massa pulmonar no LSD, de contornos irregulares, com 39x34 mm, sem aparente clivagem com a veia cava superior. No mediastino observava-se ainda uma massa sólida paraesofágica direita, com 17x15 mm, sugestiva de conglomerado adenopático, bem como pequeno gânglio pré-traqueal com 8 mm.

Realizou broncofibroscopia, em 06/05, que não apresentava alterações valorizáveis, bem como LBA, cuja citologia revelou um **carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC)**. Realizou restantes exames de estadiamento, tendo sido referenciado à consulta de Grupo do Pulmão, do Hospital Pedro Hispano, como um doente apresentando uma neoplasia avançada do pulmão, **estádio III B (T4N2M0)**.

Foi decidido em consulta de grupo a realização de quimioterapia (QT) com intenção neoadjuvante, com esquema gencitabina, 1250 mg/m<sup>2</sup>, dia 1 e dia 8, associado a carboplatínio, AUC 5, dia 1, de 21/21 dias, 3 ciclos, com reavaliação posterior. Iniciou o referido esquema em 20/07/05, tendo decorrido sem intercorrências, concluindo em 07/09/05. Manteve sempre um excelente estado geral, sem sintomatologia acompanhante.

Realizou TAC torácico após o 3.º ciclo, que mostrou: “massa no segmento apical do LSD com dimensões ligeiramente diminuídas, apresentando uma redução para 29 mm. Desaparecimento completo do derrame pleural bem, como desaparecimento das adenomegalias mediastínicas e da massa paraesofágica direita. Sem outras alterações de novo”. Realizou ainda PET-*scan*, com vista ao reestadiamento pré-cirúrgico, que revelou, somente, um foco de captação aumentada de FDG no lobo superior direito, sem outros focos de captação anómala, nomeadamente a nível pleural ou do mediastino. O doente foi considerado em **estádio IA (T1N0M0)** – estágio inicial IIIB –, tendo sido proposto para cirurgia torácica.

Durante o acto operatório, realizado em Novembro de 2005, no IPO-FG do Porto, constatou-se a existência de doença metastática pleural, assim como implantes metastáticos diafragmáticos associados a vários nódulos no pulmão direito, confirmados histologicamente.

Como estadiamento pós-cirúrgico, concluiu-se que estávamos, de novo, perante uma doença avançada, tendo sido decidido na consulta de grupo a realização de quimioterapia de segunda linha, com docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup>, de 21/21 dias, que iniciou em Novembro de 2005. Em Março de 2006, em nova TAC torácica de reavaliação, a massa pulmonar apresentava 3,5 cm de maior diâmetro, contorno irregular, entrando em contacto directo com a veia cava inferior, associada a reacção desmoplásica e bronquiectasias de tracção. Verificou-se ainda a existência, no mediastino, de vários pequenos gânglios, o maior na janela aortopulmonar com 1,1 cm, bem como o desaparecimento das lesões pulmonares secundárias. Por decisão da consulta de grupo

inicia tratamento com radioterapia (RT), na dose de 60 GyT, a 2,0 GyT/dia, 5x/semana, em 46 dias, com fotões 15 Mv, no acelerador linear, tendo terminado em 06/05/06.

Na avaliação imagiológica pós RT, observa-se crescimento da massa tumoral, passando esta a medir 4,2 cm, entrando em contacto directo com a pleura mediastínica que se encontrava difusamente espessada, com obliteração do plano de clivagem com a veia cava superior, mas sem a invadir. Refere-se ainda a ausência de derrame pleural, bem como lesões secundárias pulmonares ou hepáticas.

Programa-se reinício de QT, em Maio de 2006, desta feita, com pemetrexed, 500 mg/m<sup>2</sup>, 21/21 dias. Relevante, será afirmar que o doente manteve sempre um excelente estado geral, sem queixas respiratórias ou outras, mantendo o PS inicial de zero. Não revelou durante a administração da QT toxicidade hematológica ou outra impeditiva da continuação de administração de fármacos citotóxicos.

Após a realização do 3.º ciclo de pemetrexed, verifica-se novamente progressão da doença oncológica, sendo que a lesão inicial atinge agora os 5 cm de diâmetro, com contacto íntimo com a pleura mediastínica, com obliteração do plano de clivagem com a veia cava superior. Surgem ainda *de novo* duas lesões nodulares, posteroinferiores, com 2,2 cm e 1,2 cm, respectivamente. De salientar o reaparecimento do derrame pleural, embora de pequeno volume, associado a vários gânglios no mediastino e na região hilar superior direita.

Perante evidente progressão oncológica, suspende-se o tratamento com pemetrexed, tendo iniciado em Setembro de 2006 vinorelbina oral, 60 mg/m<sup>2</sup>, nas primeiras três semanas,

alterando posteriormente para 80 mg/m<sup>2</sup>, que realizou até Dezembro, ininterruptamente, uma vez que o erlotinib não se encontrava disponível na nossa instituição. Nessa data, o doente apresentava-se sintomático, mencionando dispneia para médios esforços, astenia e cansaço fácil. Realizou Rx de tórax, que mostrou a existência de derrame pleural à direita.

Em Janeiro de 2007, iniciou erlotinib, 150 mg/dia, via oral. Desenvolveu *rash* cutâneo na face e no tronco (Figs. 1 a 3), com franca melhoria da tolerância ao esforço. Na primeira reavaliação imagiológica após ter iniciado terapêutica oral com erlotinib (Março/07), verificou-se redução da massa tumoral de 5 para 4 cm, mantendo a lesão contacto com a pleura e apresentando diminutas micrometástases no pulmão direito, no segmento apical do lobo inferior. No mediastino e no compartimento retrocava os gânglios apresentavam dimensões infracentimétricas. Em Junho, realiza nova reavaliação por TAC,



Fig. 1 – Rash cutâneo de predomínio no tronco



Fig. 2 – Rash cutâneo de predomínio no tronco



Fig. 3 – Rash cutâneo de predomínio no tronco

constatando-se que a lesão inicial continua a diminuir, apresentando-se agora com 3,6 cm de maior diâmetro como resposta positiva à terapêutica instituída.

Em Agosto/07, exacerba-se o exantema maculopapular, apresentando lesões papulopustulosas predominando na porção anterior do tronco e membros inferiores. Foi medicado com doxiciclina, 100 mg, durante 6 semanas, e realizou redução da dose de erlotinib para 100 mg/dia. Em Setembro, verifica-se a cicatrização quase completa das lesões descritas, sendo que mantém a dose de 100 mg, uma vez que as lesões do tronco se encontravam sem pus mas mantinham o eritema. Em Novembro, o *rash* cutâneo encontrava-se controlado, o estado clínico do doente conferia-lhe grande tolerância ao esforço, permitindo-lhe integrar um grupo de

caminhada de 4 horas, tendo desta forma contribuído substancialmente para o aumento da sua qualidade de vida.

Actualmente, mantém a terapêutica oral com erlotinib, 100 mg/dia, tendo completado 18 meses de administração, sem evidência de progressão oncológica na última TAC torácica realizada em Maio de 2008. Mantém o *rash* cutâneo, grau 1, de controlo maneável, mantendo a sua actividade profissional diária sem interrupções.

### Discussão

Este artigo descreve o caso clínico de um doente do sexo masculino, não fumador, com o diagnóstico de CPNPC, de achado accidental, no contexto de estudo pré-operatório de cirurgia abdominal, que apresenta



um controle tumoral prolongado com a utilização de erlotinib.

A doença oncológica foi inicialmente estadiada como IIIB, sujeita a proposta de QT neoadjuvante, que o doente completou com resposta parcial recolocando a doença em aparente estágio IA. No contexto da cirurgia cardiotorácica, que realizou, não se confirmou esse estadiamento, bem pelo contrário, verificou-se *in loco* a existência de doença metastática, estágio IV, pela existência de nódulos metastáticos na pleura e diafragma associados a vários nódulos dispersos pelo pulmão direito. Retomou a QT, agora com intenção paliativa, e realizou vários esquemas terapêuticos sob os quais se verificou inexoravelmente progressão oncológica.

Realça-se o facto de ter iniciado somente terapêutica com erlotinib em Janeiro de 2007, data em que o fármaco se encontrou disponível na nossa unidade hospitalar. Desde a introdução deste esquema terapêutico, pese embora a redução de dose que se verificou ser necessária para controlo do *rash* cutâneo, salienta-se a melhoria da doença oncológica, verificada clinicamente e confirmada por imagem, não sendo despropositado afirmar a excelente tolerância ao fármaco, a sua administração em regime de ambulatório – permitindo total independência ao doente para manter a actividade profissional – associada a um perfil de toxicidade cutânea que o doente considera tolerável face aos resultados clínicos de que tem beneficiado e ao impacto global na sua qualidade de vida.

De realçar que o caso clínico apresenta três anos de *follow-up*, tratando-se de uma neoplasia avançada do pulmão, sendo que o doente se encontra a realizar erlotinib à 18 meses consecutivos, continuando a apresentar resposta independentemente da redução

de dose, mantendo a sua doença oncológica estabilizada, sem evidência de lesões *de novo* a nível pulmonar ou à distância. A literatura refere que a duração média de resposta ronda os 7,9 meses<sup>7</sup> com uma sobrevivência global de 6,7 meses<sup>7</sup>. Os autores salientam ainda três casos clínicos de resposta prolongada ao erlotinib após progressão com gefitinib em doentes com CPNPC avançado, não fumadores, que apresentavam respectivamente 13, 13 e 7 meses de tratamento com erlotinib sem evidenciarem falência de resposta<sup>14</sup>. O erlotinib evidenciou ainda actividade em doentes com CPNPC previamente tratados com QT e RT que apresentavam metastização cerebral, evidenciando respostas parciais, relativas tanto à metastização cerebral como à doença torácica, com um intervalo livre de doença de 9 e 6 meses, respectivamente<sup>15</sup>. Este caso clínico exemplifica a eficácia do erlotinib em doentes previamente tratados com mais de um regime de quimioterapia, salientando o perfil de baixa toxicidade deste fármaco, bem como o conforto da administração oral, permitindo ao doente um estilo de vida semelhante ao que usufruía anteriormente ao diagnóstico.

## Bibliografia

1. Rush V: Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in respectable non-small cell lung cancer but does not predict tumour progression. Clin Cancer Res 1997; 3:515-22.
2. Ohsaki Y: EGFR expression correlates poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients interacting with p53 overexpression. Proc Am Assoc Cancer Res 1997; 38: (abstr 2191a).
3. Veale D, Kerr N, Gibson GJ, et al: Characterization of epidermal growth factor receptor in primary human non-small cell lung cancer. Cancer Res 1989; 49:1313-7.

## ERLOTINIB NO CONTROLO TUMORAL PROLONGADO DO CARCINOMA DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS AVANÇADO (CPNPC)

Teresa Guimarães, Ana Castro, Nuno Cortesão, Jorge Ferreira, Fernanda João

4. Lei W, Mayotte JE, Levitt ML. Enhancement of chemosensitivity and programmed cell death by tyrosine kinase inhibitors correlates with EGFR expression in non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res* 1999; 19:221-8.
5. Veale D, Kerr N, Gibson GJ, *et al.* The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in non-small cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer* 1993; 68:162-5.
6. Ciardiello F, Tortora G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer* 2003; 39:1348-54.
7. Shepard F, Pereira JR, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32.
8. Bezjak A, Tu D, Seymour L, *et al.* Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. *J Clin Oncol* 2006; 24:3831-7.
9. Janne Pa, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4416s-20s.
10. Miller VA. Optimizing therapy in previously treated non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2006; 33(suppl 1):S25-S31.
11. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: A review. *J Clin Oncol* 2007; 25:561-70.
12. Pérez-Soler R, Chachoua A, *et al.* Determinants of tumour response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3238-47.
13. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, *et al.* Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19:3267-79.
14. Gridelli C, Maione P, *et al.* Three cases of long-lasting tumour control with erlotinib after progression with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:758-61.
15. Von Pawel J, Wagner H, *et al.* Erlotinib in patients with previously irradiated, recurrent brain metastases from non-small cell lung cancer: two cases reports. *Onkol* 2008; 31(3):123-6.